

1941
ANNÉE 1940

THÈSE

N°

81

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

P a r

BEGZADIAN Varia

Née le 11 Mai 1912 à Bakou (Caucase)

— 101 —

GROUPES SANGUINS

et

GROSSESSES MAL SUPPORTÉES

Président : M. LEVY - SOLAL, Professeur.

1.— PROFESSEURS

MM.

<i>Anatomie</i>	ROUVIÈRE.
<i>Physiologie</i>	LEON BINET.
<i>Physique médicale</i>	STROHL.
<i>Chimie médicale</i>	POLONOVSKI.
<i>Bactériologie</i>	ROBERT DEBRÉ.
<i>Parasitologie et histoire naturelle médicale</i>	BRUMPT.
<i>Pathologie et thérapeutique générales</i>	BAUDOUIN.
<i>Pathologie médicale</i>	PASTEUR-VALLERY-RADOI
<i>Pathologie chirurgicale</i>	MONDOR.
<i>Anatomie pathologique</i>	LEROUX.
<i>Histologie</i>	CHAMPY.
<i>Pharmacologie et matière médicale</i>	TIFFENEAU.
<i>Thérapeutique</i>	AUBERTIN.
<i>Hygiène et médecine préventive</i>	TANON.
<i>Médecine légale</i>	BALTHAZARD.
<i>Histoire de la médecine et de la chirurgie</i>	LÉVY-VALENSI.
<i>Pathologie expérimentale et comparée</i> ..	HENRI BENARD.
<i>Hydrologie thérapeutique et climatologie</i>	CHIRAY.
<i>Clinique médicale</i>	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
<i>Hygiène et clinique de la première enfance</i>	LEREBoullet.
<i>Clinique des maladies des enfants</i>	NOBÉCOURT.
<i>Clinique des maladies mentales</i>	
<i>et des maladies de l'encéphale</i>	LAIGNEL-LAVASTINE.
<i>Clin. des maladies cutanées et syphilitiques</i>	GOUGEROT.
<i>Clinique des maladies du système nerveux</i>	GUILLAIN.
<i>Clinique des maladies infectieuses</i>	LEMIERRE.
	CUNÉO.
<i>Clinique chirurgicale</i>	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
<i>Clinique ophtalmologique</i>	VELTER.
<i>Clinique urologique</i>	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
<i>Clinique d'accouchements</i>	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
<i>Clinique gynécologique</i>	MOCQUOT.
<i>Clinique chirurgicale infantile et orthopédie</i>	OMBRÉDANNE.
<i>Clinique thérapeutique médicale</i>	HARVIER.
<i>Clinique oto-rhino-laringologique</i>	LEMAITRE.
<i>Clinique thérapeutique chirurgicale</i>	PIERRE DUVAL.
<i>Clinique propédeutique</i>	M. VILLARET.
<i>Clinique de la Tuberculose</i>	TROISIER.
<i>Clin. chirurgicale orthopédique de l'adulte</i>	MATHIEU.
<i>Clinique de cardiologie</i>	LAUBRY.
<i>Clinique de neuro-chirurgie</i>	CLOVIS VINCENT.

DR. BEGZADIAN

ANCIENNE EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

**Groupes Sanguins
et
Grossesses Mal Supportées**

THÈSE DE PARIS - 1940

Imp. « ARAXES », 46, Rue Richer -:- Paris (9^e)

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE RÉVÉRÉE
DE MON ONCLE LE DOCTEUR MANDINIAN
qui par son exemple m'apprit la tâche de médecin;
ET A SA FEMME.

A MES ONCLES ET TANTES.

A MES AMIS RARES ET CHERS.

A MES AMIS COUFFINHAL ET GERDOLLE
mon souvenir fidèle et mon affection.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL

*Avec ma reconnaissance d'avoir bien voulu me faire
l'honneur de présider ma thèse.
Hommage de mon respect et de mon admiration.*

AUX MEMBRES DE MON JURY

A MON MAITRE LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
PORTES

*Accoucheur des Hôpitaux
pour l'enseignement si clair duquel nous avons une si vive et
respectueuse admiration.*

A MON MAITRE LE DOCTEUR PIERRE LEFEVRE
MÉDECIN DU SANATORIUM CHANTOISEAU

*qui m'a inspiré le sujet de ce travail, dans une de ces
inoubliables causeries, de maître à élève, riches en enseignements.
En souvenir reconnaissant.*

A MON MAITRE LE DOCTEUR LEPAGE

*En souvenir reconnaissant de tout ce que je dois à son
enseignement si amical et à son soutien.*

AU DOCTEUR DEMONTIS

*qui m'a guidée avec une grande compétence dans la
sérologie, toute ma reconnaissance.*

A LA MEMOIRE VÉNÉRÉE DE MON MAITRE
LE PROFESSEUR HOVELAQUE

A MON MAITRE LE PROFESSEUR RATHERY
Hommage de ma respectueuse admiration.

A MON MAITRE
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ OKINCZYC
Mon respect et ma profonde admiration.

A MON MAITRE LE DOCTEUR ETIENNE MAY
que j'ai appris avec tant d'autres à admirer.

A MON MAITRE LE DOCTEUR COURCOUX
Ma reconnaissance et mon respectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
PROF. DUVAL — PROF. LEREBoullet
PROF. SORREL — PROF. AGRÉGÉ AMELINE
PROF. LE LORIER

A MON MAITRE LE DOCTEUR MERLE D'AUBIGNÉ
qui m'a guérie, guidée et soutenue pas à pas.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT
LES DOCTEURS M. L. JAMMET — HUREZ
OLLIVIER — DUFOUR — CARREZ — TURIAF
OLIVIER MONOD — LE ROY

A MES CAMARADES

INTRODUCTION

La gestation, phénomène physiologique affecte dans le règne animal tous les caractères de la « symbiose harmonique » chère à Bar, facteur nécessaire au développement parfait, à l'épanouissement complet de la mère.

Encore que cet aspect de symbiose harmonique ressorte admirablement chez certaines femmes qui se souviennent de ne s'être jamais aussi bien portées que lors de leurs grossesses. Pourquoi faut-il que la grossesse humaine perde ce caractère de fonction physiologique pour donner lieu parfois à un véritable état pathologique. D'autant que cet état survient chez des femmes par ailleurs parfaitement bien portantes et indemnes de toute tare constitutionnelle.

Un fait nous a d'autre part frappé : l'aspect différent de grossesses successives chez les mêmes femmes avec des procréateurs différents; les unes parfaitement bien tolérées, les autres accompagnées de malaises considérables.

Cette gravidité anormale imprime un aspect antagoniste à la mère et à l'enfant; antagonisme, incompatibilité des deux organismes qui altère profondément la santé de la mère compromet la vitalité de l'enfant et ne cesse souvent qu'avec leur séparation. Cette toxémie de la gravidité a donné libre cours à des théories pathogéniques de la plus grande richesse. Mais le problème reste jusqu'à ce jour irrésolu.

D'une part cet antagonisme foeto-maternel, d'autre part ce facteur paternel, nous ont frappé et nous ont suggéré d'étudier les propriétés groupales respectives du père, de la mère et de l'enfant, ce qui, à notre connaissance, n'a pas été encore fait, en vue de trouver une justification de cet antagonisme biologique.

Nous n'en sommes plus à ces époques pourtant encore si proches où ainsi que nous le raconte Jean Rostand, on discutait sur la « Formation de l'Etre », son origine exclusivement paternelle, disait Aristote, semence déposée en terre fertile, ou au contraire, attribuant à la fécondation un rôle purement spirituel et en faisant comme un être parthénogénétique, d'origine maternelle pure, avec Buffon encore si proche. Aussi ne faut-il pas s'étonner qu'il faille attendre 1912 pour que soit envisagé par notre Maître Le Lorier le concept pourtant si logique, en tant qu'agent de la toxémie gravidique, du rôle perturbateur des albumines hétérogènes apportées par le père.

Deux sciences ont fait ces derniers siècles un progrès considérable : la génétique expérimentale (tellement d'actualité) science des croisements qui a retenu chez nous d'avantage les biologistes et les botanistes que les médecins. Et la sérologie qui prend une envergure de plus en plus étendue avec son application à la Médecine Légale et à l'Ethno-Anthropologie.

La première nous a dit, dans le règne animal et végétal la difficulté des fécondations hétérospécifiques, c'est-à-dire de races voisines s'effectuant avec des anomalies de la mitose chromosomique, aboutissant parfois à une sorte de parthénogénèse maternelle de par l'expulsion du pronucléus mâle et ne renfermant que les chromosomes maternels.

La seconde nous apprend que les populations actuelles sont le résultat de croisements d'une complexité facile à concevoir de par l'histoire.

Elles viennent de quelques races primitives que la sérologie croit pouvoir identifier avec les propriétés groupales A, B, O. Chaque population s'étant forgé, par la stabilisation relative des mélanges, des caractères propres qu'on pourrait représenter par un indice, figurant la proportionalité entre eux, des quatre groupes sanguins. La question est d'une complexité qui s'avère de jour en jour plus grande, les quatre groupes ne suffisent plus à les figurer, des facteurs supplémentaires sont découverts peu à peu; et c'est pour cela qu'Hirszfeld envisage les quatre groupes

comme résultat coexistant actuellement mais issus dans un ordre chronologique continu d'un seul groupe O se faisant dans deux sens différents suivant sa répartition géographique : mutation de l'Est et mutation du Nord. La mutation complète acquérant des propriétés *anti-groupe originel*, donc antagoniste du groupe originel. Ceci nous figure donc actuellement comme des hybrides très complexes et *diversement* complexes; car nous savons d'après les lois de Mendel et les lois de la ségrégation indépendante des caractères étudiées entre autre sur la mouche drosophile, que suivant les hasards des croisements, nous pouvons avoir une formule qui va vers la multiplication des complexités ou vers le retour simplifié aux caractères parentaux.

Notre aspect extérieur qu'étudie l'anthropologie ne donnerait qu'une image simplifiée de notre être réel ou génotype. Celui-ci a son image vraie dans le sang et les produits sexuels, sperme et ovule (les groupes du sperme ont été étudiés, ils sont analogues à ceux du sang).

Avec les connaissances actuelles de la science les quatre groupes sanguins ne rendent que grossièrement notre complexité. Si même nous admettions que l'intoxication gravidique aurait d'autres causes que l'incompatibilité sanguine, nous pensons avec Lattès que ceci n'exclut pas complètement que l'incompatibilité dépendant des iso-réactions, ne puissent de quelque manière y contribuer. La dysharmonie constitutionnelle entre les parents en déterminant une hétérogénéité des albumines fœtales vis-à-vis de la mère, peut en effet contribuer à la rupture de l'équilibre symbiotique normal entre le fœtus et la mère.

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS SUR LES GROUPES SANGUINS

Avant d'aborder l'étude de la génétique des groupes sanguins, il est intéressant de jeter un coup d'œil rapide sur l'évolution des idées en matière de sérologie, évolution et progrès faits en vue de l'application de la transfusion sanguine.

Bordet en 1895 montre : que le sérum d'un animal agglomère généralement les globules rouges d'un animal d'espèce différente (*hétéro-agglutination*).

Lansteiner, à son tour en 1900 détermine l'existence de groupes différents dans une même espèce « les globules rouges d'animaux d'une espèce déterminée peuvent être agglutinés par le sérum de certains individus de cette même espèce » (*iso-agglutination*). En outre spécifie-t-il : « C'est un phénomène physiologique d'un caractère constitutionnel de l'individu ». Et comme un peu plus tard le préciseront *Dungern*, et *Hirszfeld* « La réaction d'agglutination est une réaction d'immunité qui a pour raison d'être la conservation de l'espèce ou la conservation de la race.

C'est en 1907 que *Jansky*, puis presque en même temps en 1910 *Moss*, classent le sang humain en quatre groupes.

En France la classification de *Moss* a été longtemps adoptée. Le congrès de 1937 adopte la classification internationale plus commode, les autres classifications étant superposables.

Cette classification comprend les quatre groupes, AB, A, B, O, correspondant dans l'ordre aux anciens groupes I, II, III, IV, de *Moss*, constitués par les combinaisons des deux agglutinines, α et β , attachées au sérum, jouant le rôle d'anticorps, et de deux agglutinogènes A, B, fixés aux globules qu'on peut considérer comme antigènes.

Rappelons ces notions connues de tous :

Le groupe II, ou A contient β ,

Le groupe III, ou B contient α ;

Le groupe O contient des agglutinines α et β .

Le groupe AB ne renferme que les agglutinogènes.

Le groupe O du donneur universel n'est agglutiné par aucun autre groupe, mais il agglutine tous les autres.

Le groupe AB du receveur universel au contraire n'agglutine aucun groupe, mais il est agglutiné par tous. Les groupes II et III sont incompatibles entre eux et avec les groupes AB, qu'ils agglutinent; ils peuvent recevoir des transfusions des groupes O et de leur propre groupe.

Le schéma de Moss figure toutes ces propriétés.

Ces notions permettent actuellement d'effectuer la transfusion qui jusque là avait donnée bien des déboires à l'abri d'accidents impressionnants, shock, anurie, néphrites graves, la mort subite imprévisible et inexpliquée auparavant. Quatre grands noms de la Sérologie y ont contribué très particulièrement *Landsteiner* à New-York, *Hirszfeld* en Pologne, *Schiff* en Allemagne, *Lattès* en Italie.

TABLEAU I.

JANSKY 1907	MOSS 1910	DUNGERN-HIRSZFELD 1911		
		Agglutinogène Hématies	Agglutinines Sérum	Proportions
IV	I	AB	○	Receveur 3%
III	III	B	α	10%
II	II	A	β	44%
I	IV	α et β		Donneur 43%
ITALIENNE	FRANÇAISE	INTERNATIONALE 1937		

Depuis lors la sérologie a pris un essor considérable.

1° On a découvert des sous-groupes A^1 A^2 ,

2° En dehors de cela il existe d'autres facteurs M, N, découverts en 1927 par Landsteiner et Lévine,

3° De plus il existe des antigènes très variables G, H, I, X, mal connus, il y a de fortes chances pour que P et G soient identiques.

Hormis les sous groupes de A et de B, tout dernièrement découverts, une notion est capitale concernant tous ces nouveaux éléments et en particulier M, et N, d'une part, M et N sont des antigènes attachés aux globules rouges et n'existent pas dans les autres tissus, d'autre part il ne se forme pas normalement d'anti-corps de M et de N, sauf dans d'exceptionnels cas pathologiques il est clair par conséquent que ces éléments ne doivent pas entrer directement en cause pour la production de l'incompatibilité.

LES TISSUS DANS LESQUELS ON A CONSTATÉ LES PROPRIÉTÉS GROUPEALES.

Toujours	Quelquefois	Jamais
Sang	Foie	Cerveau
Estomac	Thyroïde	Testicules
Intestins	Cœur	Sarcome
Lein	Aorte	
Capsule surrénale	Muscle	
Poumons	Sérum	
Rate		
Pancréas		
Cancer		

Humeur	Contenu en unités des agglutinogènes			
Salive	de	128	à	1024
Sperme		128		1024
Eaux foetales		64		256
Hématies		8		32
Larmes		2		8
Urine		2		4
Liquide céphalo-rachidien		0		

Nous empruntons ce dernier tableau à Putkonen, on voit ainsi clairement que le taux des agglutinogènes est comparative-ment parmi les plus bas *dans les hématies* que nous prenons comme test. Alors que dans le sperme et les eaux foetales les propriétés groupales sont très nettement établies et de 15 à 30 fois plus denses que dans le sang, de sorte qu'il serait en premier lieu plus exact de parler de « groupes cellulaires » plutôt que de « groupes sanguins », Lattès, et qu'en second lieu il est logique de penser qu'il doit exister des différenciations de sous-groupes dans le sperme qui nous échappent dans le sang.

Quoique n'intéressant pas directement le sujet de notre thèse nous rappelons la séduisante conception actuelle du groupe O inaugurée avec les travaux de Lansteiner, confirmée et développée par Hirszfeld, permettant une différenciation des caractères par l'agglutination avec le bacille de Shiga. L'élément O serait contenu dans les groupes A¹ A², B et O, en quantité différente. Donc, les hématie O ne s'agglutinent pas non parce qu'elles ne possèdent aucun substratum matériel, mais parce que le récepteur O presque ubiquitaire rend secondairement impossible l'existence des anti-corps anti-O.

On trouvera cette théorie exposée avec une parfaite clarté dans le livre de Hirszfeld « Les groupes sanguins leurs applications à la biologie, à la médecine et au droit ».

La sérologie développée il y a à peine quelque cinquante ans en vue d'un but essentiellement pratique : l'inocuité de la transfusion sanguine, a, non seulement ouvert un champ nouveau à la criminologie, mais a apporté encore à l'ethno-anthropologie un moyen d'investigation d'une haute portée scientifique.

HÉRÉDITÉ DES GROUPES SANGUNS

L'étude des groupes sanguins occupe en ces jours une place exceptionnelle dans la recherche de la paternité. Ce fait vient de ce qu'ils sont actuellement admis comme des entités héréditaires obéissant à des lois strictes. Ces lois portent le nom d'un moine génial qui pénétra le premier dans les secrets de l'hérédité : Mendel.

Nous ne pouvons songer à rentrer ici dans l'étude détaillée de l'hérédité mendélienne, découverte en 1865 mais seulement reconnue vers 1905 par les milieux scientifiques. Nous ne voulons en retenir et en exprimer que leurs applications aux groupes sanguins.

Le Shéma célèbre des souris noires et des souris blanches, rend parfaitement le phénomène de la transmission héréditaire des caractères et fait comprendre facilement l'hybridation.

Croisons une souris noire et une souris blanche étant posé que la propriété noire domine la propriété blanche. Les descendants de ce couple auront apparemment tous les caractères noirs. En réalité, ils contiennent les deux gènes noir et blanc, mais le noir a dominé le blanc.

Croisons entre eux ces individus, nous verrons dans leur descendance: $1/4$ posséder le caractère noir pur, par suite de l'union des deux gènes dominants noirs paternel et maternel.

$1/4$ posséder le caractère blanc, par suite de l'union des deux gènes récessifs blancs, paternel et maternel.

$1/2$ d'hybrides reproduisant leurs parents.

La simple vue de ce schéma permet de voir qu'au dessous du caractère apparent d'un sujet encore appelé *phénotype* la génétique nous permet d'envisager sa constitution intime réelle son *génotype*.

On sait aujourd'hui que les caractères appartenant au domaine de l'hérédité spéciale sont conditionnés par des unités héréditaires renfermées dans le noyau de l'oeuf. Ces unités ou gènes seraient contenues dans la chromatine et auraient pour

substratum les *chromosomes*; Ceux-ci ont comme caractéristique : leur constance numérique dans chaque espèce animale ou végétale, leur formation par paire, 24 chez l'homme.

Le substratum des caractères héréditaires se trouve donc dans les gènes qui constituent le patrimoine héréditaire inaliénable, indépendant du milieu extérieur.

Ce sont précisément les gènes qui sont porteurs des caractères des groupes spécifiques. Lorsque deux gènes identiques s'unissent, le nouvel individu est dit hétérozygote ou hybride.

Ainsi que nous l'avons vu, dans le schéma des souris les différents gènes n'ont pas la même valeur les uns par rapport aux autres : ceux-ci sont dit *dominants*, ceux-là *récessifs*. Il n'empêche que, la propriété récessive existe néanmoins chez le nouvel individu elle y est cachée mais elle pourra reparaitre dans sa descendance. Ainsi l'on retrouve sur une base scientifique la notion bien ancienne d'atavisme.

Il est universellement admis à l'heure actuelle, à la suite des travaux de Von Dungern et Hirszfeld, complétés par ceux de Bernstein que des milliers d'expériences n'ont jamais mis en défaut cette certitude que les groupes sanguins s'héritent conformément aux lois de Mendel.

Les gènes, aux nombres de trois : A, B, O; A et B sont dominants, O est récessif.

Prenons un exemple simple : l'union d'un A et d'un O. Nous pouvons considérer un individu venant de cette union (A étant dominant sur O) qui appartienne au groupe A nous étiquetterons cet individu A, et pourtant il contient réellement les deux gènes A et O; en d'autres termes: la phénotype est A mais le génotype doit s'écrire AO. Imaginons le croisement de cet individu avec un individu O : nous pourrions lui reconnaître les enfants du groupe O par suite de l'union des gènes O récessifs de l'un et de l'autre parent. Le génotype de ce sujet devant s'écrire bien entendu OO.

De ces considérations, il suit que les groupes A connaît deux génotypes : AA et AO.

Le groupe B deux génotypes : BB et BO.

Dans le groupe AB, phénotype et génotype se confondent, l'individu étant nécessairement hétérozygote.

Le groupe O ne reconnaît qu'un génotype : OO, l'individu étant nécessairement homozygote.

Les lois de l'hérédité en ce qui concernent les quatre groupes sanguins principaux sont donc les deux suivantes :

1° Loi.— Les propriétés A et B étant dominantes sur O, ne peuvent pas apparaître chez les enfants si elles ne se trouvent pas chez les parents, lois de Dungern-Hirszfeld. Elle comporte les corollaires suivants.

a) ces propriétés peuvent ne pas apparaître chez les enfants même si elles se trouvent chez les parents.

b) la propriété O récessive, peut apparaître chez les enfants : même si elle n'existe pas apparemment chez les parents.

2° Lois.— Les parents appartenant aux groupes O ne peuvent pas avoir d'enfants du groupe AB.

Les parents appartenant au groupe AB ne peuvent pas avoir enfant du groupe O.

Cette loi découle de la conception de l'allélomorphie de O. A. B. et elle signifie que l'individu appartenant au groupe AB, ne peut avoir dans son génotype de propriété récessive O; loi de Bernstein.

Cette loi de Bernstein admet actuellement un rectificatif en effet, (C.R. Sec. Biol. 1926.) Hirszfeld mentionne que :

quand le père est O, la mère AB, l'enfant peut être AB. Dans 26 % des cas, alors que la mère étant O et le père AB, l'enfant n'est jamais AB.

Cette observation fait supposer que les différences sérologiques trop marquées peuvent arrêter le développement et empêcher la fécondation, ajoute-il.

De l'enfant	De la mère	Père	
		Ne peut être	Doit être
O	O	AB	O ou A ou B
O	A	AB	O ou A ou B
O	B	AB	O ou A ou B
O	AB	Combinaison impossible	
A	O	B ni O	A ou AB
A	A	—	O ou A ou B ou AB
A	B	O ni B	A ou AB
A	AB	—	O ou A ou B ou AB
B	O	A ni O	B ou AB
B	A	O ni A	B ou AB
B	B	—	O ou A ou B ou AB
B	AB	—	O ou A ou B ou AB
AB	O	Combinaison impossible	
AB	A	A ni O	B ou AB
AB	B	B ni O	A ou AB
AB	AB	O	A ou B ou AB

GROUPE
DES PARENTS

LES ENFANTS NE PEU-
VENT PAS APPARTENIR
AUX GROUPE SUIVANTS

O—O	A B AB
O—A	B AB
O—B	A AB
O—AB	O AB
A—A	B AB
B—B	A AB
A—AB	O
B—AB	O
AB—AB	O

L'apparition des propriétés groupales chez l'enfant, a été l'objet de nombreux travaux. Halban que cite Mr. Quarrie, avait déjà remarqué que le sang du nouveau né est moins souvent agglutinable que le sang de l'adulte; et en particulier, le sang du cordon contient moins souvent d'agglutinines que le sang adulte, les agglutinines ne passent donc pas librement à travers le placenta. Langer obtient les mêmes résultats, Debré, et Hamburger qui y a consacré sa thèse ont approfondi la connaissance des groupes chez l'enfant.

Actuellement on sait que agglutinogènes et agglutinines n'apparaissent pas en même temps, les agglutinogènes apparaissent pendant la vie intra utérine donnant ainsi rapidement à l'enfant son individualisation; différenciation généralement effectuée à partir du troisième mois. (On se souvient que c'est à cette époque que l'oeuf commence à s'implanter dans l'organisme maternel). L'agglutinogène est donc constante à la naissance. Toutefois Debré et Hamburger signalent lors d'une étude fortuite sur le sang du cordon (Soc. de Pédiatrie 18 Juin 1927) que celui-ci était absolument démunie d'agglutinine et d'agglutinogène (sérum inactif et globules inagglutinables). Le groupe III. était complètement établi à 8 jours.

Quant aux agglutinines, leur date d'apparition est plus inconstante. Ainsi d'après la statistique de Debré, (Mai 1926) dans 2/3 des cas seulement les enfants appartiennent à un groupe complet. Dans 1/3 des cas le groupe est incomplet et c'est toujours l'agglutinine qui est absente. Il rapproche ce fait des groupes incomplets de l'adulte. En outre leur taux est excessivement faible, lorsque elles existent, agglutination au 1/5 de sérum dilué, au lieu de 1/10-1/50 chez l'adulte.

En pratique donc, l'agglutinogène apparaît au cours des deux premières années.

Les réserves suivantes doivent être faites pourtant, expliquant la rareté des accidents dans les transfusions de mère à nouveau né.

1° — Le pourcentage en pratique assez élevé, d'identité de groupe atteignant de 60 à 70 %.

2° — L'existence de groupes incomplètement formés chez le nouveau né : pourcentage de 1/3.

3° — Le taux faible des agglutinines.

Pourtant ces accidents existent.

D'où il découle qu'il ne s'agit pas, dans la transfusion chez l'enfant d'employer, comme on pensait le faire impunément jadis, le sang des parents, ou celui même de la mère, sans procéder à la recherche du groupe de l'enfant. L'influence paternelle dans la formation du groupe de l'enfant est indéniable. Mais, et ceci mérite de retenir notre attention, elle n'exige pas que nécessairement l'enfant, ait le groupe de l'un de ses parents. Ces notions bien étudiées par des sérologistes, vérifiées par des pédiâtres, doivent être prises en considération dans la pratique de la transfusion.

	Identité	Différence	Gr. Incomplets	Incompatibilité	
				M:E	E:M
				S:G	S:G
Mac. Quarrie	28%				
Travlos	62%	38%	34%	17%	7,6%
Bansillon		38%		25%	2,7%
Debré	60%	40%	33%	24%	
Cathala	72%	28%		20%	

N. B.

La colonne « Incompatibilité » comporte l'action du sérum de la mère sur les globules de l'enfant et l'inverse.

CONCEPTIONS PATHOGÉNIQUES DE LA TOXÉMIE GRAVIDIQUE LA THÉORIE DE L'INCOMPATIBILITÉ

C'est un coup d'oeil très rapide que nous jeterons sur la pathogénie de la toxémie gravidique d'autant plus touffue et riche qu'elle demeure le domaine de l'hypothèse. Sont rangés sous le titre de toxémie gravidique : la sialhorée, les vomissements, l'eclampsie, certains hypertensions, l'albuminurie, certaines psychoses, certaines éruptions. Série de troubles divers paraissant directement liés avec la gestation, disparaissant avec son interruption (si elle survient à temps.) sans laisser aucune séquelle.

Ont été incriminés : *L'origine mécanique*, distension, compression pour certains.

La névrose fonctionnelle, pour d'autres, parente de l'hystérie.

L'origine rénale, a été longuement discutée les modifications humorales urée, constante d'Ambard, en particulier, dont il ne paraît pas y avoir de modifications notables.

L'acidocétose impliquée par certains auteurs ne paraît pas justifier tous les accidents toxémiques.

Il en est de même de l'*hépatotoxémie* défendue par Pinard, se basant sur la fréquence de l'insuffisance hépatique chez la femme enceinte.

Une certaine analogie avec le *syndrome surrénal*, cas de Rathery, Turenne et Beaudouin ont permis d'appliquer parfois avec succès l'adrénaline.

Enfin la *déficience du corps jaune*, a été impliquée par Pinard et Devraigne niée par Schickelé.

La *théorie ovulaire*, enfin a connue la faveur. Le fœtus agissant comme un véritable agresseur par ses albumines hétérogènes, il doit exister des anticorps gravidiques. A leur recherche Beauvy et Chirié ont appliqué les réactions de Bordet-Gengou, se servant d'extraits placentaires, ceci sans succès.

Reprenant ses travaux avec des placentas très jeunes et actifs « placenta partout » Fieux et Mauriac parviennent à les mettre en évidence. Les travaux d'Abderhalen montrent la présence de ferments protéolytiques anti-placentaires, et établissent un moyen de diagnostic biologique de la grossesse.

Les travaux de *Le Lorier*, remontant à 1912 ont été les premiers à appliquer les données naissantes de la transfusion et à attribuer à l'apport d'albumines hétérogènes apportées par le gamète mâle le rôle d'agent agresseur. Deux points méritent, dans ces travaux faits à un moment où la discrémiation du sang en quatre groupes n'était pas connue, de retenir l'attention :

1° — Le contraste existant entre les résultats obtenus dans l'espèce humaine et l'espèce animale où les vomissements de la gravidité n'existent pas.

2° — Le fait que le sang de la femme enceinte paraît avoir des propriétés agglutinantes beaucoup moindres que celles de l'homme, 11 % d'agglutinations chez la femme enceinte, pour 30 % chez l'homme. Ces faits contrastent avec la notion actuelle bien connue de l'égale répartition des différents groupes chez la femme et chez l'homme, en dehors il est vrai, de considérations de gravidité qui n'ont pas été étudiées. Mais ils sont confirmés par les théories d'Hirszfeld sur lesquelles nous reviendrons.

3° — Les vomissements de la gravidité existent d'autant plus fréquemment que l'on a affaire à des espèces humaines plus civilisées, ce que *Le Lorier* attribue à l'existence de multiples causes d'intoxications qui éloignent de plus en plus les différents individus au point de vue de la structure moléculaire. D'où dit-il possibilité de conflit au moment où ces albumines, du fait de la gestation vont se trouver en présence les unes des autres. Quoique différemment interprétés, ce sont les mêmes faits à la lumière de la théorie de la mutation de Hirszfeld qui nous envisage comme des hybrides d'autant plus complexes que la civilisation nous a plus évolués et mélangés, expliquant ces mêmes faits : incompatibilité de gamètes supportant des albumines hétérogènes et créant des conflits biologiques, qui se trouve

être la toxémie gravidique. Théorie qui n'oppose absolument aucune contradiction avec celle enfin du schock colloïdo-clasique soutenue par *Lévy-Solal*.



LA THÉORIE DE L'INCOMPATIBILITÉ

C'est à *Mc. Quarrie*, en 1923 que nous devons les premières études importantes à ce sujet. Il est le premier à rapprocher accidents de transfusion hétérogène et accidents de toxémie gravidique, dont il fait un parallèle clinique et anatomopathologique.

Sa conception est la suivante : la mère et l'enfant étant du même groupe la grossesse se passe normalement; les groupes étant différents la grossesse peut avoir une évolution normale, les circulations maternelle et foetal étant séparées par une zone neutre; par contre, s'il arrivait que la communication s'établisse décollement, rupture villositaire, il se ferait une véritable transfusion de sang hétérogène de l'enfant à la mère, transfusion petite et répétée expliquant l'aspect plus atténué des accidents. Anatomopathologiquement ces faits se vérifieraient par l'existence d'un infarctus hyalin disséminé dans tout l'organisme et qui serait en fait les hématies agglutinées dans les capillaires. Ces recherches sérologiques montrent que la toxémie est 16,5 fois plus fréquente quand il y a incompatibilité.

Travlos reprend en 1923 le même sujet dans sa thèse faite sous la direction de *Lévy-Solal*. Ses conclusions s'opposent en partie à celles de *Mc. Quarrie* :

L'incompatibilité ne constituant pas pour lui une condition suffisante pour créer l'état de toxémie. Pour démontrer cela il se baserait sur le fait que l'épreuve d'inter-agglutination entre

sérum maternel et globules de l'enfant étant positive 22 fois sur 128 cas, il n'a été trouvé aucune manifestation d'intoxication éclamptique ou prééclamptique. Il n'a eu à examiner qu'un cas d'éclampsie où il s'agit plus exactement d'une éclampsie post-partum, survenue 23 heures après l'accouchement chez une albuminurique; il y avait identité de groupes maternel et foetal. Nous pensons que certains accidents inclus dans les accidents éclamptiques, en particulier l'éclampsie post-partum méritent d'en être séparés et doivent après une analyse serrée des faits reprendre leur place dans une étiologie d'ordre général, psychose, hépatisme, etc...

Travlos tire d'ailleurs la conclusion suivante, fort sage, l'incompatibilité entre le sang maternel et foetal ne constitue pas une condition suffisante pour créer l'état de toxémie gravidique. Il reste pourtant à déterminer par l'examen de nombreux cas si cette incompatibilité est une condition nécessaire.

Le même sujet est traité en 1925 par *Bansillon* : Les groupes sanguins de la mère et du nouveau-né. Signification clinique et thérapeutique de l'agglutination réciproque. En vue de l'étude de la théorie de l'incompatibilité dans la toxémie.

Conclusion : A - Si l'on ne peut pas établir une relation et un parallélisme constant et nécessaire entre l'agglutination des globules rouges du nouveau-né par le sérum de la mère et les manifestations toxémiques de la gravidité il semble que :

1° — Ce phénomène est plus fréquent chez la femme dont la grossesse est mal supportée.

2° — Les manifestations cliniques qui coïncident le plus souvent : la persistance au delà du troisième mois, des vomissements des femmes enceintes.

B — En ce qui concerne l'agglutination des globules de la mère par le sérum du nouveau-né il paraît exister particulièrement chez les enfants qui présentent de l'ictère catharral bénin. Cette constatation tend à confirmer à nouveau les doctrines classiques de l'origine hémolytique.

Les travaux d'ALLEN, et de CATHALA et Le

RASLE tendent à prouver que la théorie de l'incompatibilité serait injustifiée. Les arguments de Cathala sont les suivants :

Les accidents de la transfusion hétérogène et de la toxémie sont difficiles à rapprocher. Dans le décollement rétro-placentaire il n'y a pas d'hémoglobinurie. Les douleurs épigastriques, les troubles oculaires la céphalée du choc transfusionnel ne ressemblent pas à ceux de la toxémie. Enfin l'anatomie pathologique même ne pourrait être rapprochée, Janbreau étudiant l'anatomie des morts par transfusions n'a jamais trouvé de lésions caractéristiques, de plus les recherches sérologiques montrent qu'il n'est pas possible de rapporter à l'incompatibilité sanguine l'éclampsie « d'autant, ajoute-t-il que le régime lacté n'a pas de pouvoir sur les groupes ».

Le groupement du père aurait été fait une fois par Guérin-Valmade, Gaudière et Toinon, Presse Méd. analyse du 5 Août 1925, où il s'agit d'une primigeste de 31 ans, éclamptique; l'action du sérum de la mère, du père, de l'enfant ne donne aucune agglutination des globules rouges de la mère.

Ce sujet ne pouvait pas laisser indifférent le grand sérologiste Hirsfeld à qui nous devons une grande partie des énormes progrès apportés à l'étude des groupes sanguins, et de leur transmission héréditaire. Voici ses conceptions : étant donnée que l'enfant peut posséder le groupe de son père aussi bien que celui de sa mère, il est possible dans le premier cas que le sang de la mère agglutine les globules rouges de l'enfant; et d'autre part il serait possible que les agglutinines de l'enfant en pénétrant dans la circulation maternelle puissent déterminer différents troubles analogues à ceux de l'anaphylaxie; et il se pose la question, « Comment se fait la symbiose sérologique entre la mère et le fœtus appartenant à des groupes différents ? Quel est le mécanisme qui préserve l'enfant des iso-anticorps maternels ? » Ces travaux avec Mlle Seydel et Zborowsky montrent la perméabilité différente des placentas en corrélation étroite avec le groupe sanguin.

La mère et l'enfant étant du même groupe O, les iso-anticorps passent dans 90 % des cas de l'un à l'autre. Quand la

mère et l'enfant sont du groupe A le passage se fait dans 6% des cas, dans le groupe B le passage se ferait dans 20 % des cas.

Dans les grossesses hétérogènes, la perméabilité dépend des deux groupes : groupe de la mère, groupe de l'enfant.

Dans la combinaison mère O enfant A, les anticorps passent dans 10 % des cas, dans la combinaison O x B, passage dans 50 % des cas.

Enfin la combinaison mère A enfant B ou l'inverse ne montre jamais d'anticorps de la mère dans le sang de l'enfant.

A cette première barrière de défense qui existe dans les grossesses hétérogènes se joint un second processus, c'est la disparition des anticorps qui peuvent réagir sur les globules de l'enfant étant donné la loi de Landsteiner d'après laquelle dans le sérum humain de chaque groupe il existe obligatoirement des anticorps contre les globules rouges des autres groupes.

Ainsi dit-il, si dans les grossesses homospécifiques c'est à dire avec identité de groupe de mère et d'enfant il y a peu de modification, par contre dans les grossesses de groupes différents constate-t-on la disparition chez la mère des anticorps anti-groupe de l'enfant; exemple chez les mères B qui ont donné des enfants A, absence d'anticorps anti A. Fait expliquant que Le Lorier avait trouvé un moindre pouvoir agglutinant du sérum de femme enceinte.

D'autre part il montre que les enfants du même groupe que leur mère ont un poids de naissance en général supérieur à ceux qui sont de groupes différents.

En outre, remarque du plus haut intérêt les différentes combinaisons matrimoniales ne sont pas équivalentes : Quand le père est du groupe O et la mère du groupe A, l'enfant est A dans 64 % des cas.

Or quand c'est le père qui est du groupe A et la mère du groupe O, l'enfant est du groupe A dans 56 % des cas ce qui fait penser que les grossesses hétérospécifiques peuvent être moins favorables au développement et à la fécondation.

L'enfant B se développera parfaitement chez toutes les mères,

Nous rapprocherons de ces faits l'étude du groupe du lait faites par Dujarric de la Rivière et Kossowitch dont il découlerait que, d'une part les groupes du lait sont superposables aux groupes du sang, d'autre part qu'il serait possible d'imputer dans la production, rare il est vrai de l'intolérance au lait maternel à la différence des groupes.

Etant donné la théorie de Hirszfeld de l'ubiquité du caractère O, qui se confond avec le fait de l'existence de O sous forme de caractère récessif, existant en plus au moins grande quantité dans chaque groupe A-B-AB-O, par exemple dans le groupe d'apparence A et en réalité AO — caractère récessif que l'on ne peut déceler que par l'étude de la filiation.

Etant donné le fait que le taux des agglutinogènes est relativement bas dans le sang et plus élevé en particulier dans les produits sexuels — ainsi que nous le montre le tableau de la page 15,

il se peut fort bien que la théorie de l'incompatibilité des gamètes se reflète en partie dans les divers modes de combinaisons groupales mis en présence lors de la fécondation.

Cette hypothèse pourrait trouver une confirmation dans les travaux en cours de Lévy-Solal : intra-dérmo-réaction chez la femme enceinte, au sperme desséché du mari, qui aurait donné des réactions positives en cas de toxémie.



LA SUBSTRATUM CLINIQUE DE LA THÉORIE DE L'INCOMPATIBILITÉ

Il ne faut pas s'attendre, quoiqu'en pensent certains auteurs à y trouver un parallélisme rigoureux. Celui-ci serait d'ailleurs illogique. En effet la femme enceinte représente un organisme ayant subi une perturbation, des modifications hormonales profondes, transformant complètement ses réactions vis-à-vis de

tous les états pathogènes. De plus il ne s'agit pas d'une véritable transfusion, de veine à veine, mais d'un passage répété d'une petite quantité de sang à la fois. La pratique des transfusions des sangs placentaires nous a montré que le contenu total du placenta varie entre 40-120 à 150 c. c. Un décollement partiel ne peut donc décharger dans l'organisme qu'une quantité de sang minime. Par contre, alors que la transfusion de sang est en général sans récive, ici il s'agit d'une *décharge répétée* de sang foetal vers la mère.

L'observation classique de Bar, rapporté par Pélissier peut très bien être regardée comme une preuve expérimentale en faveur de la théorie de l'incompatibilité et de la toxémie, il s'agit d'une ponction d'utérus dans un hydramnios; le trocart perforant le chorion placentaire, déclanche un accès éclamptique immédiat.

Quels sont les accidents de la transfusion? Exceptionnels actuellement et dus à l'incompatibilité sanguine.

Kordenat-Smithies en distingue 3 catégories :

1° Réactions immédiates hémolytiques (hémoglobinurie, purpura, urticaire, etc.).

2° Réaction anaphylactoïde ou mieux, par choc protéique avec leucopénie sans hémolyse.

3° Réaction constitutionnelle caractérisée par la fièvre.

Parfois les réactions sont négligeables et passagères, d'autres fois au contraire elles sont très graves et menaçantes pour la vie. Et ceci non seulement pour les réactions hémolytiques mais aussi pour les anaphylactoïdes qui peuvent donner lieu à l'œdème pulmonaire et la mort par phénomène cardiaque.

Plehn a observé des symptômes graves : collapsus, convulsions, hémoglobinurie, fièvre, ictère, dans 2 cas où la transfusion avait été pratiquée avec erreur de groupe.

Brem signale *immédiatement* après injection de 10 à 70 cc des symptômes très alarmants de choc anaphylactoïde collapsus, convulsions, défaillance cardiaque et hémoglobinurie.

Jervell observa un ictère intense.

Des travaux récents signalent des néphrites graves post-transfusionnelles.

Ces accidents arrivent d'une manière caractéristique presque immédiatement après l'injection de 50 à 100 cc.

Les accidents de l'intoxication gravidique sont trop bien connus pour les exposer à nouveau ici. Légers ils comprennent, le ptyalisme, des vomissements; plus graves, se sont surtout les vomissements incoercibles, la crise convulsive de l'éclampsie si rare actuellement, l'albuminurie, l'hémoglobinurie exceptionnelle.

Avec la céphalée, la barre de Chaussier, la brusquerie de la crise convulsive, il y a certes des analogies. Il sera présumptueux comme nous l'avons dit plus haut d'essayer de superposer ces deux ordres d'accidents : la transfusion, la toxémie gravidique.



SON SUBSTRATUM ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Deux organes sont particulièrement lésés : le foie, le rein. Ce qui domine ce sont des hémorragies et des nécrobioses cellulaires, comme dans toutes les intoxications.

La foie est gros, jaunâtre, couvert de taches ecchymotiques siégeant sous la capsule de Glisson. Des taches ou marbrures hémorragiques, parfois de grands foyers se voient aussi sur la coupe de l'organe. Ces suffusions sanguines ne sont par absolument constantes, il est des cas où elles manquent ou sont réduites à un simple piqueté hémorragique. Histologiquement les cellules hépatiques sont aplaties, chargées de graisse, vacuolisées, nécrobiosées en grand nombre. Ces lésions cellulaires semblent primordiales. Au niveau des foyers hémorragiques on constate l'ectasie des ramuscules portes dans les espaces de Kiernan et dans les parties voisines des lobules (Bar).

Les reins sont gros, sauf s'il s'agit d'une ancienne brightique à petit rein contracté, pâles, d'aspect grasseux à la coupe, parsemés souvent de foyers hémorragiques. Histologiquement, on trouve à côté des lésions gravidiques du rein, la dégénérescence vitreuse ou grasseuse de l'épithélium des tubes contournés, dans les lumière des tubes urinaires, les débris protoplasmiques désagrégés

forment des masses amorphes. Les vaisseaux sont ectasiés dans les espaces péricanaliculaires. Il existe de l'œdème périglomérulaire souvent considérable.

Les uretères sont souvent dilatés.

Le cœur est hypertrophié, la rate rouge noirâtre, présente des foyers hémorragiques.

Les poumons peuvent être atteints de congestion ou d'œdème. L'œdème des méninges, l'anémie ou la congestion cérébrale ne sont pas rares : on constate parfois l'existence de foyers hémorragiques plus ou moins étendus dans la substance cérébrale.

Le placenta présente les lésions du placenta albuminurique, le fœtus est parfois porteur au niveau du foie et des reins, de lésions analogues à celles qu'offrent ces organes chez la mère.

Nattan-Larrier, trouve une congestion des villosités placentaires, un éclatement, l'envahissement des lacs sanguins maternels, Mc. Quarrie citant les travaux de Flexner sur le thrombus hyalins et les foyers de nécrose observés par lui dans les organes des femmes enceintes mortes d'éclampsie, et les considérant comme très caractéristiques, conclue qu'ils seraient un stade second de l'agglutination. Toutes les données expliquant les uns expliqueraient l'autre.

Ajola-Rabboni faisant une injection des colorants dans le cordon funiculaire chez les femmes éclamptiques trouve une coloration de la face maternelle, prouvant ainsi la communication des deux circulations.

Cathala qui a fait un parallèle en 1925, conclue qu'on n'a jamais trouvé de lésions nécropsiques chez les transfusées. Ce qui ne doit pas être un argument absolu étant donné les conditions toutes différentes dans lesquelles se produisent les lésions chez l'éclamptique accidents petits et répétés et chez le transfusé accident unique et intense.

La théorie de l'incompatibilité se présente donc comme suit : Elle aurait pour base une incompatibilité de gamètes ou hétérogénéité des albumines maternelles et paternelles dont on rechercherait un reflet dans l'incompatibilité sérologique. D'où

l'intérêt de l'étude conjuguée des groupes du père, de la mère ainsi que de l'enfant. Or, justifiant la rareté de l'éclampsie vis à vis de la fréquence de l'incompatibilité groupale sanguine la seule que nous soyons capable de déterminer actuellement, deux processus de défense biologique isolent les organismes maternel et foetal (celui-ci étant une *résultante* des deux organismes paternel et maternel; résultante dont nous ne pouvons pas déterminer le génotype exact) ces deux processus sont :

1° la perméabilité sélective du placenta déterminée par Hirszfeld;

2° La disparition des iso-anticorps anti-groupe de l'enfant chez la mère.

La toxémie se déclancherait lorsque, pour une raison donnée, à déterminer : traumatisme, modification de la muqueuse utérine, un décollement placentaire se produit déterminant ainsi des transfusions fractionnées de sang hétérogène dans l'organisme maternel.

Le substratum anatomo-pathologique : fréquence des décollements placentaires chez les éclamptiques, des infarctus, enfin les thrombi hyalins résultat d'agglutination dans les capillaires, disséminés dans tous les corps, justifierait cette assertion.

Les conséquence clinique de cette façon de voir, serait la facilité, la normalité de la grossesse homogène au delà du 3ème mois. Chez l'enfant aspect floride, poids de naissance plus élevé enfin absence d'ictère physiologique.

Dans les grossesses hétérogènes, à côté des grossesses normales (de par le processus de défense intact) des grossesses mal supportées, pénibles comportant des vomissements marqués, nous paraissant les plus fidèles témoins de cette intolérance au germe.

RECHERCHES-TECHNIQUE

Nos recherches ont porté sur une cinquantaine de familles, dont 27 groupées au complet; c'est à dire comportant les groupes de la mère, du père et de l'enfant.

Nous avons éprouvé d'énormes difficultés, augmentées par les circonstances, pour avoir les familles complètes, les pères se trouvant souvent inaccessibles mobilisés, prisonniers ou en zone libre. Pour l'obtention des groupes nous avons appliqué la méthode la plus simple, méthode employée actuellement dans tous les centres de transfusion sanguine européens. C'est à dire la méthode d'agglutination microscopique par la méthode de Moss. Utilisant pour cela les sérums (et les conseils) si aimablement octroyés par le Centre de la Transfusion Sanguine et par le Docteur de Montis de l'Hôpital St. Antoine.

Rappelons brièvement :

Sur un carton de fort bristol on dépose successivement trois gouttes de sérum, II, III, IV, après une légère piqûre à la face dorsale d'un doigt (préférée à la pulpe pour plusieurs raisons, sensibilité moindre, risque moindre d'infection) on prélève une goutte de sang avec un agitateur de verre dont l'extrémité est régulièrement arrondie et parfaitement polie et on la mélange soigneusement avec la première goutte de sérum II. Il est nécessaire, si l'on veut obtenir des réactions nettes de faire un mélange prolongé et soigneux. La proportion de sérum et de sang n'a rien de fixe, elle est grossièrement définie par une proportion de 3 de sérum pour 1 de sang, en fait, une grosse goutte pour une petite. Après cette première opération on essuie l'agitateur, on prélève à nouveau une goutte de sang pour la mélanger au sérum III et de même pour le IV.

L'agglutination n'est pas toujours immédiate, et il convient de balancer doucement de part et d'autre le carton pendant quelques cinq minutes, avant de juger du résultat et d'autant plus, s'il s'agit de conserver un document définitif du groupe. Avec l'habitude on apprend rapidement à éliminer les aggluti-

nations fausses dues à un début de coagulation, (elles disparaissent avec une adjonction nouvelle de sérum) à prendre en considération les agglutinations tardives. Un test précieux signale l'agglutination, c'est *l'éclaircissement du sérum*.

Comme beaucoup d'épreuves de laboratoire, la recherche du groupe sanguin exige une grosse pratique et des cas délicats existent qui induisent en erreur les plus habitués et c'est pour cela que doit être exigée une technique minutieuse pour l'établissement de ceux-ci et que tout groupe doit être vérifié au moins trois fois en particulier pour les établissements de groupe en vue de la transfusion. Ceci dit, il faut convenir qu'avec la technique ci-dessus, minutieuse, et correctement exécutée avec des sérums rigoureusement étalonés, les erreurs sont réduites au minimum.

Enfin dans quelques cas exceptionnels nous avons fait agir directement, le sang de la mère sur le sang de l'enfant.

Nos études ont porté sur des familles réunies au hasard tant, autour de nous, hors de tout cadre pathologique, qu'à l'hôpital sans choix. Ce qui donne plus de valeur à notre statistique.

Tout au plus il nous a été indiqué au passage dans les services quelques deux ou trois cas d'albuminurie gravidique.

Elles ont été faites plus systématiquement à l'Hôpital Tenon dans les services du Dr. Le Lorier, dans les suites de couches; où l'on groupait ainsi mère et nouveau-nés âgés de un à dix jours, et convoquait le père. A la consultation de notre maître et amie Mlle Le Dr. Jammet à Epinay à la fondation Blumenthal (dont nous remercions vivement la directrice Mlle Fraysse de nous avoir si aimablement facilité les recherches).

Enfin dans le service de notre maître le Dr. Portes à Bichat, nous nous proposons de continuer nos recherches d'une nouvelle façon en étudiant la modification dans le taux des agglutinines chez la femme enceinte, ce qui permettrait de vérifier à la fois les conceptions de Le Lorier et de Hirszfeld.

OBSERVATIONS

27 familles groupées au complet

42 enfants groupés avec leurs mères

La répartition des combinaisons matrimoniales de groupes se fait comme suit :

$O \times O = 4$ cas en tout — 1 pathologique — enfant O
 $O \times A = 6$ cas en tout — 4 pathologiques — enfants $(O - 6$
)(A - 6
 $O \times B = 1$ cas — 0 pathologique — enfant B
 $O \times AB = 1$ cas — 1 pathologique — enfant B
 $A \times O = 7$ cas — 0 pathologique — enfant $(O - 3$
)(A - 6

$A \times A = 5$ cas — 1 pathologique — enfant A
 $A \times AB = 1$ cas — 1 pathologique — enfant AB
 $B \times O = 1$ cas — — enfant O
 $B \times A = 0$ cas
 $A \times B = 0$ cas —
 $B \times AB = 0$ cas
 $AB \times AB = 0$ cas

LES GROSSESSES HOMOGÈNES

L'UNION $O \times O$, 4 cas

Observations - 12 - 17 - 25 - 42.

Pas de troubles, grossesses bien tolérées en général sauf un cas, N° 42, où il y a eu une grossesse normale et facile, et une grossesse avec albuminurie terminale.

Les enfants étaient du groupe O, ce à quoi il fallait s'attendre : loi de Bernstein.

Partant à l'encontre de nos remarques, il nous faut citer un cas signalé par le Dr. de Montis où il s'agit d'un donneur de St. Antoine et sa femme tous deux du groupe O; elle aurait présenté de violents accidents éclamptiques lors de 3 grossesses, fait en opposition avec la facilité habituelle des gestations $O \times O$.

Le poids des enfants, oscille entre des chiffres comme 3.330-

3.500 - 4 kgs. est dans la norme habituelle. Il est difficile de tirer des conclusions sur si peu de cas.

L'UNION A x A 5 cas

1^{er} cas - N° 40 - seul pathologique éclamptique de l'expulsion avec albuminurie consécutive légère 0,20 — la tension n'a jamais dépassé 14,5, la grossesse a été remarquablement supportée. Le père, la mère et l'enfant sont du même groupe (et même nous remarquerons la nette différenciation des agglutinogènes chez ce nouveau-né, contrastant avec les agglutinations relativement faibles que nous avons observées en général chez le nourrisson et le nouveau-né.

Les sangs de la mère et de l'enfant mis en présence n'ont donné aucune réaction.

Cette observation va à l'encontre de notre théorie. En opposition à cet unique cas nous avons 4 cas remarquablement bien supportés, vraie symbiose harmonique.

Les poids des enfants :

3,950 - 4,500 - 3,750 - 4,600 - 3,530

et même pour l'enfant de l'éclamptique 3,880.

Ce qui fait une moyenne nettement supérieure à la moyenne habituelle : 4,030. Il s'agit de beaux enfants poussant bien, même l'enfant 40.

Nous avons donc dans les unions homosécifiques, 9 unions en tout et 12 grossesses comportant 2 grossesses pathologiques sur 12 grossesses. La moyenne des poids est de 3,850 les parents étant de taille moyenne, nous n'avons constaté aucune tare endocrine apparente.

LES COMBINAISONS HÉTÉROGÈNES

Nous désignons la mère en premier, le père en second et distinguons O et A ou A et O, étant donné que l'incompatibilité n'est pas réversible.

En principe, ainsi lorsque le père est donneur universel, les accidents ne doivent pas s'observer chez la femme de quel groupe qu'elle fut. En outre, chez la femme AB il ne doit pas y avoir d'accidents. Enfin le père AB doit donner le maximum d'accidents sauf à son propre groupe, et en particulier lorsque la mère est O, groupe très éloigné, alors que l'inverse doit être bien toléré.

Toutefois, il faut insister sur le fait que, ces recherches sont extrêmement délicates car elles impliqueraient une clinique très sévère, la recherche sérieuse des antécédents, syphilis en particulier souvent impliquée, des tests rénaux, hépatiques, digestifs, des antécédents psycho-pathologiques pour éliminer ces facteurs indéniables de troubles actuellement inséparés des troubles de la toxémie *d'origine gravidique pure*.

Une compression mécanique de l'urètre, la stase stercorale, d'origine mécanique peuvent parfaitement causer des vomissements, qu'un examen très minutieux pourrait seul permettre d'attribuer à sa vraie cause. Il en est ainsi de la néphrite latente syphilitique; la chorée de l'adolescence ne pourrait elle pas aussi, récidiver à l'occasion de la perturbation de l'accouchement?

UNION O x A

Observation 7, 8, 30, 43, pour les grossesses mal supportées.

Observations 8, 21, 27, 30, pour les grossesses faciles.

Sur 6 femmes 2 d'entre elles n'ont présenté aucun trouble, l'une N° 21, a eu 7 grossesses parfaitement tolérées, 4 enfants groupés 2 sont du groupe O, les autres du groupe A du père.

L'autre N° 27 a eu trois grossesses très bien supportées, 2 femmes ont tour à tour bien ou mal supportées leurs grossesses successives; enrôle du décollement placentaire possible.

L'observation 8, 3 grossesses très bien supportées, enfant du groupe A, une grossesse la dernière a été terminée par une albuminurie, enfant prématuré, groupé à 6 mois groupe O.

Observation 30, Une grossesse bien supportée, l'enfant est hypotrophique, prématuré 2.010, de cause inexpliquée peut être

sypilis, une première grossesse avait été accompagnée de vomissements.

L'observation 7, 4 grossesses avec vomissements d'abord très légers, puis de plus en plus marqués, intenses à la dernière, 3 enfants du groupe A.

Enfin l'observation 43, grossesse mal supportée étant accompagnée de vomissements hypertension de la fin 17 x 11.

La proportion est difficile à établir étant donné :

1° Petit nombre des cas.

2° Le chevauchement des grossesses mal supportées et bien supportées chez les mêmes femmes, pourtant il y a une prépondérance de grossesses pénibles.

Sur 16 des enfants 8 étaient du groupe O de la mère 8 du groupe du père A.

Les poids : nous n'avons pris que les poids des enfants à terme la moyenne est au pourtour de 2 kg. 900.

COMBINAISON A et O trouvée 7 fois

Observations, 9, 20, 22, 23, 29, 36, 44.

Combinaison qui en principe ne doit pas donner de troubles d'origine-gravidique pure.

5 fois grossesses bien supportées

Observations. 9 aucun trouble les enfants sont du groupe A.

Obs. 20, aucun trouble.

3 enfants non groupés

Obs. 22, 1 grossesse normale 3,750, l'autre quoique bien supportée accouchement avant terme de cause inexpiquée, enfant pesant 2,700, pas d'albumine, pas de vomissements, pas d'hypertension.

Obs. 23, bien supportée.

Obs. 24, 4 grossesses bien supportées, des vomissements au début de la dernière.

Obs. 36, grossesses très bien supportées, aucun vomissement.

Sur 9 enfants, groupés dans cette combinaison A et O, 6 sont du groupe A, 3 du groupe O, soit $\frac{2}{3}$ du groupe A, pour $\frac{1}{3}$ du groupe O, alors que dans la combinaison O et A, la proportion des deux groupes est égale; ce qui vérifie les travaux de Hirsfeld n'attribuant pas la même valeur de fécondité aux différentes associations groupales. Les poids de naissance sont honorables autour de 3,600.

Cet élément confirme également l'hypothèse d'Hirsfeld. Celle-ci devrait se confirmer dans les combinaisons B x O et AB x O que nous n'avons pas rencontrées.

Combinaison B x O, un cas.

Observation 18, grossesses sans troubles.

Le poids manque, sans intérêt d'ailleurs, par manque d'élément de comparaison. L'enfant est du groupe O.

Combinaison O x B, un seul cas.

Observation 41, vomissements très marqués lors des deux dernières gestations. Albuminurie terminale hypertension à 21 céphalée, bourdonnements d'oreilles, mais une première gestation s'est terminée par une fausse couche de 2 mois $\frac{1}{2}$, la seconde gestation est terminée à 6 mois, expulsion d'un enfant mort, momifié, enfin la dernière par un accouchement avant terme à 8 mois et $\frac{1}{2}$, enfant pesant 1,700 avec un placenta de 400. Ce cas ne peut donc entrer en joute, la syphilis est la plus probable.

Combinaison A x AB, un cas

Longue période de stérilité 6 ans, malgré la jeunesse des conjoints et l'absence de tares.

Première grossesse très surveillée, longue immobilité au lit.

Naissance à terme d'une fille au forceps.

Deuxième grossesse, au 6ème mois albuminurie œdème généralisé, éclampsie très grave.

Accouchement systématiquement rapide, enfant mort.

Troisième grossesse à nouveau très surveillée, régime lacté prolongé, repos au lit, malgré cela légère albuminurie, accouchement prématuré à 7 mois d'un enfant débile.

Un enfant groupé AB.

Cette observation paraît bien vérifier l'hypothèse de :

Premièrement, difficulté de fécondation dans les groupes extrêmes (Hirszfeld).

Deuxièmement, possibilité de grossesses normales quand il n'y a pas de mise en communication des circulations inter-foeto-maternelle.

Troisièmement, la possibilité de l'éclampsie lorsque la barrière placentaire vient à faire défaut.

A l'appui de cette assertion notre dernière observation.

Combinaison O x AB observation 31.

Primipare 18 ans :

Vomissements incoercibles depuis le début jusqu'à la fin de la grossesse ayant nécessité l'alitement; enfant prématuré de 2 k. 920 placenta 420; groupe B.

Cette observation, en plus de la confirmation de la loi de l'hérédité excluant la possibilité d'enfant AB, tolère une remarque. En effet d'après les statistiques de Hirszfeld les enfants B pourraient croître sans inconvénient dans n'importe quel organisme maternel. Ce n'est pas le cas ici. De tous ces faits ressort l'intérêt majeur longtemps négligé dans l'établissement de l'incompatibilité humorale d'enfants et de mères de l'étude du groupe des pères. En effet jusqu'à ce jour le phénotype exact d'un individu ne peut s'établir que par sa filiation. On a cité de nombreux cas d'identité apparente de mère et enfant de même groupe que l'on a tort fait entrer dans les statistiques des non possibilité d'accidents gravidiques.

Ainsi qu'inversement des enfants O par exemple, porteurs du caractère récessif des deux parents de groupes apparents A ou B en réalité AO ou BO.

Nous répétons encore que l'image du sang est trop grossière pour supporter dans le cadre étroit de quatre groupes sanguins les caractères héréditaires apparents ou récessifs que doivent supporter les produits sexuels.

Pour illustrer ce fait : nous avons eu à étudier la famille suivante dont nous avons dressé l'arbre généalogique de groupes

sur trois générations. Père et mère sont du groupe A (or 2 des enfants étant O, nous devons écrire pour le phénotype des parents $AO \times AO$). Cette union a donné lieu à trois grossesses admirablement bien supportées. 2 fils, Edouard pesant 4.600, Pierre 4.500, tous deux du groupe O, et une fille pesant 3.750, les parents et les enfants vus à l'âge adulte, sont de taille moyenne. Pierre, groupe O, a épousé une femme du groupe O, leur enfant Jacqueline pesait 4 kilos à la naissance, la grossesse a été admirablement supportée, si ce n'est quelques vomissements du début. Grossesse contrastant absolument avec les deux grossesses de sa belle-soeur du groupe A dont nous avons groupé les enfants Colette et Claude du groupe A, les deux grossesses ont été marquées de vomissements incoercibles ayant obligé à un accouchement avant terme à 8 mois. La malade a été alitée depuis le 6ème mois; l'autre grossesse a été interrompue à 7 mois, le groupe du père inaccessible nous aurait été précieux.

Première remarque si on observait uniquement les groupes de la grand'mère et ses fils, on serait tenté de dire grossesses hétérogènes, il n'en est rien, O étant un caractère récessif des parents.

Deuxième remarque : un des meilleurs reflet de cet état de grossesse homogène ou non homogène est figuré par le poids de naissance.

CONCLUSIONS

Nous regrettons, le petit nombre d'observations relevées, étant donné les circonstances, qui nous empêche de faire toute conclusion définitive.

1° A priori l'incompatibilité tissulaire doit jouer un rôle dans le processus symbiotique de la grossesse. D'autant plus que le taux des agglutinogènes est de 15 à 30 fois plus élevé dans les produits sexuels que dans les hématies.

2° De par l'observation clinique, les grossesses faites de l'association de parents de même groupe paraissent présenter tous les aspects de la grossesse harmonique : absence de vomissements, d'albuminurie, de malaises, poids de naissance de l'enfant plus élevé.

Celui-ci est maximum dans l'union A x A (nous n'avons pas eu à étudier de B x B).

Alors que les grossesses hétérogènes sont plus fréquemment mal supportées, persistance des vomissements au delà du troisième mois, parfois même accidents dits « de toxémie gravidique » (peu de cas pour conclure).

Le poids de naissance est nettement inférieur à celui des grossesses homogènes, et d'autant plus bas que les groupes sont plus extrêmes.

3° Les associations où le père est du groupe O, paraissent favorables à toute gestation. Celles où la mère est AB qui en principe devraient être favorables, restent à vérifier.

Au contraire, le père AB, et à un moindre degré la mère O, seraient particulièrement défavorables aux unions de groupes différents.

4° Enfin, ces incompatibilités ne donnent pas obligatoirement lieu à des manifestations toxémiques, pour exister celle-ci, ont besoin de causes déclanchantes à savoir :

- a) rupture de la barrière placentaire;
- b) modifications dans le taux des agglutinines.

Nous comptons continuer nos travaux, dans le sens de l'étude du taux d'agglutinines chez la femme enceinte et suivant la menstruation.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN — Interagglutination of maternal and fetal blood in the late toxemias of pregnancy.

Bulletin John Hop ins, Hospital, XXXIII March. 1926, page 217.

ALTOUNYAN — Brit. Med. Journal, 1928, Tome 1, page 546.

Blood group pourcentage for Arabs, Arménians and Jews.

BANSILLON — Thèse, Lyon, 1925 — Les groupes sanguins de la mère et du nouveau-né.

Signification clinique et thérapeutique de l'agglutination réciproque.

BAVAY JOSEPH — Th. Méd., Lille, 1938.

Exclusion de la paternité par les méthodes des groupes sanguins.

BRINDEAU et NATTAN - LARRIER — Obstétrique, Janvier 1908, page 1.

Le placenta des éclampsiques.

CHRISTIAENS — La recherche de la paternité par les groupes sanguins.

CANNON - FRASER et HOOKER — Some alterations in the distribution and character of blood.

CHERRY and LANDGROCK — The relation of hemolysis in the transfusion of babies with mothers. Jour. Amer. Med. Assoc. 1916 LXVI 626.

CATHALA et LE RASLE — Revue Fse. de Gynéc. et Obstétr. Oct. 1925.

L'incompatibilité sanguine foeto-maternelle est-elle la cause de l'éclampsie?

CATHALA et DAUNAY — Ictère dit Physiologique du nouveau-né.

DEBRÉ — C.R.S. de Pédiatrie, 8 Mai 1926.

Hérédité des groupes sanguins.

C. R. Soc. de Biologie Paris, 44 page 1196, 1926.

Groupes sanguins du nourrisson.

DEBRÉ — C. R. Soc. de Biologie, Paris, 20, 1927.

Groupes sanguins incomplets chez le nourrisson.

DEBRE et HAMBURGER — C.R.S. de Pédiatrie,
18 Juin 1927.

Teneur du sérum en agglutinine chez le nouveau-né et le nourrisson.

DEBRÉ — Presse Médicale, 35, page 839, 1927.

Apparition des iso-agglutinines et agglutinogènes au cours des deux premières années.

DU BOUCHET — Compte Rendu Société de Biologie,
15 Janvier 1926.

Groupes sanguins chez le nourrisson — Interagglutination positive malgré l'identité des groupes de la mère et du nouveau-né.

DOGLIOTTI — Clin. Chir., 1926.

Comportamento de sangue materno a paterno rispetto, a quella die figli, del punto di vista del' aggl. a del' emolisi.

DUJARRIC DE LA RIVIERE — Les groupes sanguins, Masson.

DUJARRIC DE LA RIVIERE et KOSSOWITCH
— Bulletin Acad. de Méd., Paris, Avril 1939.

DUJARRIC DE LA RIVIERE et KOSSOWITCH
— Le nourrisson, 30 Janvier 1938, numéro 26.

Les groupes du lait.

DRAZANCIE PHILIP — Zent. of Gynec., 1936, N° 48.

Contribution au problème de la pathogénie et de la thérapeutique des vomissements de la grossesse.

FINCH W. — Journ. Amer. Méd. Assoc., 8 Octobre 1938, Tome III, N° 15.

FRESNAIS — HALLER Mme, Le sang placentaire dans la transfusion, Th., Paris 1938.

GUÉRIN-VALMADE, CAUDIÈRE et TOINON
— Analyses Presse Méd., 5 Août 1925, N° 61, page 1052.

Eclampsie puerpérale avec l'examen des réactions sanguines paterno-materno-foetales.

GUYÉNOT — L'Hérédité, DOIN.

HAMBURGER MAURICE — Thèse, Paris, 1927.

Isoagglutination, Groupes sanguins du nouveau-né et du nourrisson.

HIRSZFELD — Les groupes sanguins. Masson. 1938.

HIRSZFELD — Compte rendu Soc. de Biologie, 1939.

Les groupes sanguins dans la Biologie, la Médecine et le Droit.

HIRSZFELD — Le Sang, N° 5, 1938.

Les groupes sanguins à la lumière de la science contemporaine. Discours d'inauguration, 2ème congrès de la transfusion sanguine.

HIRSZFELD et ZBOROWSKI — Compte rendu Soc. de Biologie, Paris, 1926.

Sur la symbiose sérologique entre la mère et le fœtus.

HIRSZFELD et ZBOROWSKI — Compte rendu de Soc. de Biologie.

Soc. Polonaise de Biologie, séance du 11 Mars 1925.

Sur la perméabilité élective du placenta en rapport avec groupe sanguin de la mère et du fœtus.

ID. — Journal de Physiologie et Pathologie Générale, 1925, L 343; 1926 LI 762.

Les accidents dans la transfusion du sang hétérogène.

Leurs relations avec le choc.

INTROZZI — La transfusione del sangue (Bibliographie).

JEANNIN — Préis d'accouchement Lamarre, 1926.

KOENIG — Bibliographie Internationale. Sang, transfusion, groupes sanguins. 1935.

KOSSOWITCH — (Voir DUJARRIC de la RIVIERE).

LE LORIER — L'obstétrique, 1912 C. R. de la séance du 5 Juillet 1912.

Considération sur les réactions inter-sexuelles du sang humain. Recherches hématologiques pour servir à l'histoire de l'intoxication gravidique.

LE LORIER — Congrès de Lille 1913.

LE LORIER — Le Médecin Français. 15 Juin 1924, page 289 - 293. 1er Juillet 1924, page 314 à 330.

Exposé de quelques recherches concernant la pathogénie, le pronostic et le traitement des vomissements graves de la gestation.

LE LORIER — Leçon du Jeudi soir à la clinique Tarnier, Oct. 1924. ..

Les vomissements graves de la gestation.

LE LORIER — Presse Méd. 6 Janvier 1923, N° 2, page 13.

Les petites hypertensions d'alarme de la toxémie gravidique.

LAUDE — Typing of group and seminal stains of absorption test. Archives path. 25 Avril 1938.

LATTES — L'individualité du Sang en biologie, en clinique et en Médecine Légale.

MOUCHOTTE — Paris Thèse médecine, 1938, N° 541. Transfusion du nouveau-né.

M. QUARRIE IRVINE — Bul. John Hopkins Hospital, XXXIV 1923, page 51.

Iso-agglutination in new-born infants and their mothers. A possible relationship between interagglutination and the toxemias of pregnancy.

MAYGRIER et SWAAB — Prélis d'Obstétrique.

MOUREAU — Le sang, 1936 II. Un individu peut-il changer de groupe d'iso-agglutination.

NICHOLL R. W. — Etiologie de la toxémie gravidique. Jour. Ost. and Gynec. Brit. Emp. Août 1938.

Tome XLV. N° 4, page 609-622.

PELISSIER — Thèse, Montpellier, 1924.

Etude comparative des lésions du foie et du rein au cours de l'éclampsie puerpérale.

PORTES — Thèse, Paris, 1922.

Contribution à l'étude de l'apoplexie utéroplacentaire.

PEHU, NOEL, BROCHIER — Compte rendu Soc. Pédia 16 Novembre 1937.

Nouvelle contribution à l'étude de l'ictère grave familial du nouveau-né.

ROSTAND JEAN — La formation de l'être. Histoire des idées sur la génération.

SIMONIN — La recherche de la paternité des jumeaux.

Le Sang, revue compulsée 1936 - 1937 - 1938 - 1939.

TRAVLOS — Thèse, Paris, 1924.

Incompatibilité de sang entre la mère et le fœtus et la toxémie gravidique.

TZANCK — Problèmes théoriques et pratiques de la transfusion sanguine.

WELL. P. E. et ISCH - WALL. — La transfusion du sang.

